

DIABETUL ZAHARAT ŞI TULBURĂRILE DE RITM CARDIAC

Lilia David – dr. hab. în şt. med., conf. cercet.,

IMSP Institutul de Cardiologie

likadav27@yahoo.com

Rezumat

Diabetul zaharat este recunoscut drept factor de risc major şi independent pentru morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară. În acelaşi timp diabetul este considerat un echivalent al bolii coronare aterosclerotice. Pe lângă cardiopatia ischemică bolnavii cu diabet au un risc sporit pentru tulburări de ritm, în special pentru fibrilaţie atrială şi tahiaritmii ventriculare. Printre factorii care determină substratul aritmogen în această populaţie se numără neuropatia autonomă, ischemia miocardică silenţioasă, cardiomiopatia diabetică, perturbările de conducere şi heterogenitatea procesului de repolarizare în atri şi ventriculi, extensiunea injuriei miocardice şi a modificărilor cicatriciale. În articol sunt trecute în revistă asocierea diabetului zaharat cu aritmiile cardiace şi mecanismele patofiziologice implicate.

Cuvinte-cheie: diabetul zaharat, fibrilaţie atrială, tahiaritmii ventriculare, moarte subită

Summary. Diabetes mellitus and cardiac arrhythmias

Diabetes is one of the strongest and independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality and is considered to be an equivalent to coronary heart disease. Apart from ischemic heart disease, diabetic patients are also at increased risk of cardiac rhythm disorders such as atrial fibrillation and ventricular arrhythmias. The underlying risk factors for an arrhythmogenic substrate in patients with diabetes include imbalance in autonomic tone, silent ischaemia, slowed conduction, heterogeneities in atrial and ventricular repolarisation, and the extent of myocardial damage and scar formation. The present article provides an overview of the association between DM and rhythm disorders with underlying pathophysiological mechanisms.

Key words: diabetes, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, sudden cardiac death

Резюме. Сахарный диабет и нарушения сердечного ритма

Сахарный диабет является сильным и независимым фактором риска для сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и в то же время признан эквивалентом коронарной болезни сердца. У больных диабетом установлен также повышенный риск развития нарушений сердечного ритма, включая мерцательную аритмию и желудочковые тахикардии. К факторам обуславливающим аритмогенный субстрат у больных диабетом относят автономную нейропатию, немую ишемию миокарда, замедление проводимости и нарушения процессов реполяризации в предсердиях и желудочках, распространенность повреждения миокарда и наличие рубцовых изменений. В статье приводится обзор ассоциации сахарного диабета с нарушениями сердечного ритма и вовлеченных патологических механизмов.

Ключевые слова: сахарный диабет, мерцательная аритмия, мерцательные аритмии, внезапная смерть

Diabetul zaharat (DZ) este recunoscut ca factor major de risc cardiovascular fiind destul de clar stabilită şi relaţia acestuia cu morbiditatea şi mortalitatea cardiovasculară. DZ a fost catalogat un echivalent al bolii coronariene, în acelaşi timp mulţi pacienţi cu boală coronariană cunoscută suferă de diabet sau prediabet. Hiperglicemia, rezistenţa la insulină, perturbările metabolismului celular care conduc la avansarea stresului oxidativ determină un risc sporit pentru dezvoltarea comorbidităţilor şi a factorilor de

risc cardiovascular la aceşti bolnavi, precum hipertensiunea arterială, abnormalităţile lipidice, statusul pro-inflamator, activarea coagulării şi trombozei. Ca urmare, incidenţa bolilor cardiovasculare şi mortalitatea de cauză cardiovasculară sunt de 2 – 8 ori mai înalte la persoanele cu DZ, boala coronariană fiind responsabilă pentru 75% din decese la aceşti pacienţi [1].

Deşi boala aterosclerotică coronară şi evenimentele cardiace asociate sunt efectele diabetului cel mai

bine documentate, sistemul electric al cordului reprezintă la fel una din țintele acțiunii nocive ale DZ. Există tot mai multe evidențe care indică asupra faptului că pacienții cu diabet sunt la un risc sporit pentru aritmii cardiace. Fenomenele care susțin un substrat aritmogen la subiecții cu diabet includ disbalanța autonomă, ischemia silențioasă, conducerea încetinită, heterogenitatea repolarizării în miocardul atrial și cel ventricular, extinderea afectării mușchiului cardiac și a sechelelor formate [2].

Relația dintre DZ și aritmiile cardiace nu este încă pe deplin cercetată și înțeleasă, totodată, datorită creșterii epidemice a populației diabetice la nivel global, această interacțiune se anunță a constitui o problemă clinică importantă în viitorul apropiat.

Diabetul zaharat și fibrilația atrială

Fibrilația atrială reprezintă tulburarea de ritm cardiac întâlnită cel mai frecvent în practica clinică și care se asociază cu o morbiditate și mortalitate majoră [3]. Studiul Framingham Heart Study [4] și mai recent studiul realizat de Movahed cu colab. [5] au stabilit că DZ este un factor de risc potent și independent pentru dezvoltarea fibrilației atriale. Relația strânsă dintre diabet și fibrilația atrială ridică întrebarea cu privire la substratul patofiziologic al acestei asocieri. Deși nu există încă un răspuns sigur în acest sens, totuși remodelarea electrică și anatomică a cordului par a fi elementele cheie ale interacțiunilor patofiziologice complexe implicate.

Fibroza extinsă a țesutului atrial este semnul anatomic distinctiv al fibrilației atriale și are un rol clar atât în apariția cât și în perpetuarea aritmiei, iar expansiunea fibrozei contribuie la transformarea fibrilației atriale paroxistice în forma permanentă sau varianta rezistentă la medicația antiaritmică [6,7]. Kato T. cu colegii au arătat în experiment pe modelul de șoareci diabetici că fibroza atrială asociată diabetului zaharat are un rol potențial în apariția fibrilației atriale [8]. Stresul oxidativ exagerat la nivel sistemic și tisular pare a fi elementul cheie în fibroza atrială asociată diabetului zaharat. Dubley S. cu coautorii [9] au evaluat nivelul anionului superoxid pe un model de atriu porc și au comparat concentrația de superoxid în urechiușa atriului stâng la animalele în ritm sinus și la cele cu stimulare atrială rapidă. Rezultatele au demonstrat că în grupul cu stimulare atrială rapidă nivelul anionului superoxid atrial a fost de trei ori mai ridicat față de valoarea determinată în grupul control. Un alt studiu realizat de Anderson E. pe pacienți cu diabet a demonstrat intensificarea stresului oxidativ la nivel de mitocondrii în țesutul atrial [10]. Aceste date sugerează faptul că la bolnavii cu DZ pe lângă un nivel crescut al stresului oxidativ sistemic se poate presupune o

producere în exces a speciilor reactive de oxigen în mitocondrii la nivelul țesutului atrial.

Printre efectele interacțiunii produselor finale ale glicozilării non-enzimatice a proteinelor (AGEs) cu receptorii săi (RAGE) se numără și activizarea factorului de creștere a țesutului conjunctiv. Se consideră că acest sistem (AGE-RAGE) ar putea promova apariția și contribui la dezvoltarea fibrozei atriale la pacienții cu DZ prin stimularea factorului de creștere a țesutului conjunctiv în miocardul atrial [11].

Disfuncția sistemului nervos autonom însoțește evoluția DZ și are un impact bine definit asupra sistemului cardiovascular la pacienții diabetici [12]. Disbalanța autonomă în favoarea sistemului nervos simpatic ar putea promova și susține dezvoltarea fibrilației atriale. Otake H. cu colegii au arătat în experiment pe un model de șoareci diabetici că stimularea simpatică excesivă s-a asociat cu o incidență sporită a fibrilației atriale comparativ cu grupul control. Studiul electrofiziologic efectuat ulterior pe atriile șoarecilor diabetici a stabilit scurtarea perioadei refractare efective și creșterea dispersiei acesteea [13]. Autorii unui studiu clinic au raportat restabilire tardivă a frecvenței ritmului cardiac după efort și o incidență sporită a fibrilației atriale la bolnavii cu DZ și fracție de ejeție a ventriculului stâng preservată [14]. Aceste date sugerează implicarea disfuncției autonome în patogeniza fibrilației atriale la pacienții cu DZ.

Caracteristicile electrice ale atriilor sunt de asemenea afectate la pacienții cu DZ, iar elementele cheie ale remodelării electrice atriale includ scurtarea perioadei refractare efective, creșterea dispersiei perioadei refractare efective, majorarea timpului de conducere intra-atrială [13]. Chao T. cu colegii au analizat datele mapping-ului electro-anatomic tri-dimensional la 228 pacienți cu DZ sau toleranță anormală la glucoză supuși procedurii de ablație primară pentru fibrilație atrială și au arătat că la persoanele cu tulburări glicemice măsurătorile voltajului biatrial au fost semnificativ mai scăzute comparativ cu grupul de control. Mai mult decât atât, acești pacienți au avut o rată mai înaltă de recurență a fibrilației atriale în perioada de supraveghere [15]. În studiul publicat de Acar cu colab. s-a arătat că pacienții cu DZ au înregistrat o întârziere electro-mecanică inter- și intra-atrială semnificativ mai sporită și un procent mai mare de afectare a funcției diastolice comparativ cu grupul control [16]. În același timp s-a constatat prezența unor modificări specifice în integrarea intercelulară la persoanele cu DZ. Pe un model experimental de șobolani cu diabet indus cu Streptozocină s-a stabilit o expresie semnificativ mai sporită a conexinei 43 față de conexina 40 la nivelul atriilor ceea ce consemnează intensificarea

expesiei conexinei 43 la diabetici, aceasta fiind proteina implicată în conexiunile intercelulare [17].

Pe lângă datele din experiment, la fel și rezultatele studiilor clinice au arătat că diabetul înlesnește apariția fibrilației atriale, deși mecanismele care stau la bază acestei interacțiuni rămân a fi elucidate. În studiul Framingham Heart Study cu o cohortă mare de femei și bărbați urmăriți pe o perioadă de 38 ani s-a constatat că DZ favorizează apariția cazurilor noi de fibrilație atrială (OR 1.4 pentru bărbați și 1.6 pentru femei). Studiul prospectiv Manitoba Follow-up Study a evaluat incidența fibrilației atriale în raport cu vârsta la 3983 bărbați și a avut ca scop identificarea factorilor de risc pentru dezvoltarea acestei aritmii. Diabetul a înregistrat o relație puternică cu fibrilația atrială cu un risc relativ de 1.82 în analiza univariată. Totodată, în modelul multivariat de analiză asocierea cu diabetul nu s-a dovedit semnificativă statistic, sugerând faptul, că riscul sporit pentru apariția fibrilației atriale la bărbații cu DZ ar putea depinde de prezența bolii ischemice a cordului, hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace [18].

Nichols cu colegii au arătat că prevalența fibrilației atriale a fost semnificativ mai înaltă la bolnavii cu DZ comparativ cu pacienții non-diabetici (3,6% vs 2,5% $p=0,0001$) [19]. După ajustările pentru alți factori de risc, diabetul s-a asociat cu un spor de 26% a riscului pentru fibrilație atrială la femei (HR 1.26 95% CI 1.08 – 1.46) și nu s-a afirmat în acest sens, din punct de vedere statistic, la bărbați (HR 1.09 95% CI 0.96 – 1.24) [19]. În analiza retrospectivă a trialului prospectiv VALUE, pacienții cu DZ nou depistat au înregistrat o rată semnificativ mai sporită de fibrilație atrială primar documentată (HR 1.49, 95% CI 1.14 – 1.94, $p=0.003$) comparativ cu pacienții fără DZ, fiind stabilită tendința unei proporții mai mari a fibrilației atriale la pacienții care aveau DZ documentat la intrare în studiu [20]. În plus, pacienții cu DZ nou diagnosticat și fibrilație atrială au înregistrat un risc mai înalt pentru insuficiență cardiacă față de bolnavii cu diabet fără aritmie (HR 3.56, 95% CI 2.86 – 4.44, $p<0.0001$) [20]. În studiul ADVANCE, fibrilația atrială s-a asociat, după multiple ajustări, cu un risc semnificativ mai înalt pentru mortalitate generală ($p=0.0001$) și risc sporit pentru mortalitatea cardiovasculară, accidentul vascular cerebral, insuficiența cardiacă ($p=0.001$). Printre concluziile acestui studiu se constată că fibrilația atrială la pacienții cu DZ ar trebui considerată drept marker pentru evoluție nefavorabilă și impune un management agresiv și prompt al tuturor factorilor de risc [21].

Există date, care susțin că fluctuațiile nivelului seric al glicemiei se asociază mult mai strâns cu incidența fibrilației atriale la pacienții cu DZ comparativ

cu statusul de hiperglicemie cronică de durată [22]. Saito S cu colab. [23] au raportat că fluctuațiile glicemiei cresc incidența fibrilației atriale la șobolani cu diabet indus cu Streptozocină. Totodată, Huxley RR cu colegii nu au stabilit prezența corelației între glicemia bazală, nivelul insulinei, valoarea HbA1c și apariția fibrilației atriale pe un lot de pacienți fără diabet [24]. Grupul lui Fatemi O [25] a evaluat efectul controlului intens al glicemiei asupra incidenței fibrilației atriale la pacienții cu DZ și a raportat lipsa interacțiunii dintre tratamentul DZ (controlul intens al glicemiei versus terapia standard) și frecvența apariției fibrilației atriale. Totodată, înregistrarea periodică a electrocardiogramei utilizată în acest studiu ar putea constitui o limitare metodologică față de monitorizarea continuă a ECG ceea ce a putut contribui la omiterea epizoadelor de fibrilație atrială apărute în afara momentului de înregistrare a ECG în oficiul medical.

Lipsesc date randomizate adresate efectului DZ asupra altor aritmii supraventriculare, totuși sunt raportate cazuri clinice care pun în discuție impactul declanșator al tulburărilor metabolice acute asociate epizoadelor de ketoacidoză asupra tahiaritmiilor supraventriculare.

Astfel, DZ se anunță a avea un rol important în generarea și menținerea fibrilației atriale la pacienții cu DZ. Modificările specifice structurale, electrice și electromecanice din cordul diabetic ar putea crea un substrat anatomic pentru dezvoltarea fibrilației atriale. În plus, perturbările acute ale nivelului electrolitic sau statusului acido-bazic asociate stărilor de hiposau hiperglicemie acută și tulburările sistemului autonom pot constitui fenomene trigger în dezvoltarea aritmiei. Există mai multe incertitudini în ceea ce privește relația dintre fibrilația atrială și DZ, care necesită studii ulterioare.

Diabetul zaharat și aritmiile ventriculare

Există evidențe care susțin o incidență superioară a aritmiilor cardiace severe, precum tahiaritmiile ventriculare și moartea subită, la pacienții cu DZ față de persoanele non-diabetice [26-28]. Incidența înaltă, proporția impunătoare și extinderea considerabilă a bolii aterosclerotice coronariene la diabetici contribuie inevitabil la o frecvență sporită a aritmiilor ventriculare și morții subite în această populație [28-30]. Diabetul zaharat se asociază de asemenea cu boala microvasculară, neuropatia autonomă și cardiopatia diabetică, fenomene patofiziologice non-coronariene care au un impact clar asupra riscului pentru moartea subită cardiacă [28].

Anomaliile de repolarizare ventriculară exprimate prin alungirea intervalului QT se asociază cu un risc sporit pentru aritmii ventriculare. În mai multe studii s-a raportat majorarea intervalului QT la pa-

cienții cu DZ [31-33]. În studiul realizat sub egida Societății Italiene de Studiere a Diabetului, autorii au relatat că intervalul QTc peste 440 msec a fost documentat la 7,6% subiecți non-diabetici, la 25,6% bolnavi cu DZ și la 30,8% dintre cei care au prezentat neuropatie autonomă diabetică [34]. Date similare a publicat și Veglio M. pe o cohortă de 1357 pacienți cu DZ tip 2 [35]. Câteva studii prospective au stabilit semnificația prognostică fatală a intervalului QTc prelungit la bolnavii cu DZ [31-33, 36]. Pe un lot de subiecți cu DZ tip 2 nou diagnosticat fără complicații documentate la includere în cercetare, la o supraveghere de 10,3 ani, s-a constatat o relație importantă ($p < 0,001$) dintre mortalitatea de cauză cardiovasculară și intervalul QTc apreciat la prima examinare. În plus, intervalul maxim QTc și dispersia QT s-au dovedit a fi predictorii puternici și independenți pentru mortalitate la 3 și 6 ani de urmărire [36]. În studiul caz-control cu subiecți diabetici realizat de Whitsel EA cu colegii s-a arătat că riscul pentru moarte subită cardiacă a fost de 3,5 ori mai înalt la persoanele cu intervalul QT din guartila a patra (cel mai alungit QT) față de cei din guartila întâi (cel mai scurt QT), după ajustarea pentru vârstă și rasă [33].

Microalternanța de undă T, un alt predictor potent pentru tahiaritmiile ventriculare, a fost cercetată pe un lot de bolnavi cu DZ tip 2 fără istoric de boală cardiovasculară și corelată în fiecare caz aparte cu statutul glicemic [37]. Proporția persoanelor cu alternanță atipică de undă T în acest studiu s-a dovedit mai înaltă în grupul cu DZ față de control. Pacienții cu diabet și măsurători atipice ale alternanței de undă T au înregistrat nivel semnificativ mai sporit al HbA1c astfel că cu fiecare 1% majorare a nivelului HbA1c riscul pentru prezența alternanței atipice de undă T a crescut de 13 ori. În același timp s-a stabilit că un control glicemic suboptim se asociază cu un risc mai înalt de aritmii ventriculare independent de durata intervalului QTc. Aceste rezultate consemnează o instabilitate electrică a miocardului diabetic ceea ce crează un potențial substat pentru aritmiile ventriculare, independent de aria de cicatrice miocardică rezultată din afectarea ischemică preexistentă a cordului.

Neuropatia autonomă diabetică asociată cu o stimulare simpatică neechilibrată a miocardului, ar putea contribui la această instabilitate electrică și favoriza apariția aritmiilor fatale [12]. În același timp, neuropatia sensorie poate fi implicată în apariția aritmiilor ventriculare și a morții subite la bolnavii cu DZ indirect, prin ischemia miocardică silențioasă [28].

Rochester Diabetic Neuropathy Study a fost elaborat și desfășurat în scopul identificării factorilor de risc pentru moarte subită cardiacă și aprecierea rolului neuropatiei autonome diabetice în acest context

pe o populație de 462 pacienți cu DZ urmăriți pe o perioadă de 15 ani [38]. Subiecții cu neuropatie autonomă cardiacă au înregistrat un risc de 1,52 (1,2 – 1,91) pentru moarte subită în analiza univariată, care s-a dovedit nesemnificativ în analiza multivariațională. Se face remarcabil faptul că toate victimele morții subite cardiace au prezentat afectare aterosclerotică importantă a arterelor coronare cu leziunea miocardului la studiul necropsic sau date clinice pentru disfuncție ventriculară stângă. Pe marginea rezultatelor obținute autorii au concluzionat că boala aterosclerotică coronară, injuria miocardului și afectarea renală par a fi cele mai semnificative determinante ale riscului pentru moarte subită cardiacă, în timp ce neuropatia autonomă are probabil un rol complementar [38]. În plus, în alt studiu, valoarea dispersiei QT (QTd) nu s-a deosebit la pacienții cu și fără diabet zaharat ($p = 0,15$) și neuropatia autonomă cardiacă nu a afectat QTd la subiecții cu diabet ($p = 0,07$) [39].

Câteva studii prospective cu urmărire de durată (predominant peste 20 ani) au raportat relația pozitivă dintre diabet și moarte subită cardiacă, DZ sporind riscul de 2 – 4 ori [27-29, 38].

Nivelul crescut al glicemiei s-a asociat cu riscul pentru moarte subită cardiacă, atât în prezența cât și în absența bolii microvasculare în studiul publicat de Jouven X cu colegii [27]. Riscul pentru moarte subită cardiacă a crescut progresiv de la subiecții cu glicemie la limita diabetică (OR 1,24 95% CI 0,98 – 1,57), la bolnavii cu diabet fără afecțiuni microvasculare (OR 1,73 95% CI 1,28 – 2,34) și la persoanele diabetice cu afectare microvasculară (OR 2,66 95% CI 1,84 – 3,85) comparativ cu pacienții fără diabet ($p = 0,001$) [27]. Un alt studiu a analizat incidența morții subite cardiace în perioada anilor 1996 – 2005 la 3276 pacienți cu infarct miocardic acut [40]. Incidența morții subite a fost mai înaltă în rândul bolnavilor cu DZ (5,9%) față de pacienții fără diabet (1,7%), după ajustare pentru alți factori de risc cardiovascular (HR 3,8 95% CI 2,4 – 3,8 $p < 0,001$ și HR 2,3 95% CI 1,4 – 3,8 $p < 0,001$). Frecvența morții subite de cauză cardiacă în perioada post-infarct miocardic la pacienții cu DZ și fracție de ejeție a ventriculului stâng $> 35\%$ a fost similară cu cea a bolnavilor fără diabet cu fracție de ejeție a ventriculului stâng $< 35\%$ (4,1% vs 4,9% $p = 0,48$) [40].

Pe lângă faptul că DZ determină vulnerabilitatea miocardului pentru tulburările de ritm cardiac, acesta pare a fi implicat și în mecanismul trigger de producere al acestor aritmii. Studiul realizat de Chen-Scarabelli C cu colab. [41] a evaluat retrospectiv relația dintre HbA1c și riscul pentru tahiaritmiile ventriculare la pacienții cu defibrilatoare cardiovertere implantabile (141 subiecți cu DZ și 195 fără DZ). La paci-

enții cu DZ incidența aritmiilor ventriculare spontane s-a corelat cu un nivel al HbA1c de 8%-10%, relația cu statusul diabetic s-a dovedit a fi mai slabă, iar cu alungirea intervalului QT – statistic nesemnificativă. Autorii au concluzionat că un control suboptim al glicemiei și hiperglicemia persistentă ar putea contribui la un risc sporit de aritmii ventriculare.

Efectul hipoglicemiei asupra repolarizării ventriculare a fost cercetat în câteva studii, care au raportat modificări impresionante ale intervalului QTc în cadrul aplicării metodei de clamp hiperinsulinemic. S-a arătat că beta-blocantele practic abolesc influența hipoglicemiei asupra alungirii intervalului QTc, iar infuzia de potasiu nu are un asemenea efect. Aceste rezultate alături de datele care demonstrează asocierea hipoglicemiei cu creșterea catecolaminelor susțin ipoteza precum că alungirea intervalului QTc este promovată de excitația simpatică din cadrul hipoglicemiei [28].

Un studiu prospectiv randomizat, care a inclus 30 pacienți tratați cu insulină și/sau sulfonilureice și un grup martor (n=12), comparabil după vârstă, care administra remedii antihiperglicemice cu risc redus pentru hipoglicemie, a analizat legătura dintre epizodele hipoglicemice și aritmiile ventriculare la bolnavii cu DZ și boală cardiovasculară documentată [42]. S-a stabilit o incidență înaltă de hipoglicemie și aritmii ventriculare silențioase în grupul cu insulină și/sau sulfonilureice versus control. Pistrosch și colegii au analizat efectul de trigger al hipoglicemiei pentru aritmii ventriculare pe o cohortă de bolnavi cu DZ tip 2 și au constatat că hipoglicemia ar putea promova dezvoltarea aritmiilor ventriculare. În plus s-a arătat, că nivelul redus al hormonului de stimulare a funcției glandei tiroide, care mărturisește hipertiroidismul subclinic, se asociază independent cu apariția aritmiilor ventriculare [43]. Deși aceste două studii nu au stabilit relație cauzativă dintre hipoglicemie și aritmiile ventriculare la bolnavii cu DZ, se poate totuși presupune că hipoglicemia ar putea promova dezvoltarea aritmiilor ventriculare prin hiperstimulare simpatică sau alungirea intervalului QT [28].

În așa fel, DZ ar putea avea un rol critic în dezvoltarea tahiaritmii ventriculare prin crearea unui substrat vulnerabil și/sau implicare în mecanismul trigger, pe lângă riscul înalt determinat de boală coronariană asociată.

Concluzii

1. Modificările specifice structurale, electrice și electromecanice din cordul diabetic ar putea determina substratul anatomic pentru dezvoltarea fibrilației atriale. În plus, perturbările acute ale nivelului electrolitic sau statusului acido-bazic asociate stărilor de

hipo- sau hiperglicemie acută și tulburările sistemului autonom pot constitui fenomene trigger în dezvoltarea aritmiei.

2. Tahiaritmiile ventriculare și moartea subită se întâlnesc mai frecvent la pacienții cu DZ față de non-diabetici. Incidența înaltă și extinderea considerabilă a bolii coronariene contribuie inevitabil la această situație. În plus, diabetul zaharat se asociază de asemenea cu boala microvasculară, neuropatia autonomă și cardiopatia diabetică, fenomene patofiziologice non-coronariene care au un impact clar asupra riscului pentru moartea subită cardiacă.

Bibliografie

1. Rydén L, Grant P, Anker S, et al. *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes*. Eur Heart J. 2013;34:3035–3087.
2. Nakou E. S., Mavrikakis H., Vardas P. E. *Are diabetic patients at increased risk of arrhythmias?* Hellenic J Cardiol 2012; 53: 335-339.
3. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, et. al. *Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century*. Int J Cardiol. 2013;167:1807–1824.
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort*. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271:840–844.
5. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. *Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease*. Int J Cardiol. 2005;105:315–318.
6. Burstein B, Nattel S. *Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol. 2008;51:802–809.
7. Corradi D. *Atrial fibrillation from the pathologist's perspective*. Cardiovasc Pathol. 2006;23:71–84.
8. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, et.al. *What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria?* J Cardiovasc Electrophysiol. 2006;17:890–894.
9. Dudley SC, Hoch NE, McCann LA, et al. *Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH and xanthine oxidases*. Circulation. 2005;112:1266–1273.
10. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, et al. *Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart*. J Am Coll Cardiol. 2009;54:1891–1898.
11. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, et al. *AGEs-RA-GE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat*. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19:415–420.
12. Pop-Busui R. *Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective*. Diabetes Care. 2010;33:434–441.
13. Otake H, Suzuki H, Honda T, et al. *Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic sub-*

strates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *Int Heart J*. 2009;50:627–641.

14. Negishi K, Seicean S, Negishi T, et al. *Relation of heart-rate recovery to new onset heart failure and atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus and preserved ejection fraction*. *Am J Cardiol*. 2013;111:748–753.

15. Chao TF, Suenari K, Chang SL, et al. *Atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with diabetes mellitus or impaired fasting glucose*. *Am J Cardiol*. 2010;106:1615–1620.

16. Acar G, Akcay A, Sokmen A, et al. *Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus*. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:732–738.

17. Watanabe M, Yokoshiki H, Mitsuyama H, et al. *Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303:H86–H95.

18. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. *Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort*. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840–844.

19. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. *Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation*. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1851–1856.

20. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, et al. *Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial)*. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 634–638.

21. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. *Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study*. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1128–1135.

22. Lip GY, Varughese GI. *Diabetes mellitus and atrial fibrillation: perspectives on epidemiological and pathophysiological links*. *Int J Cardiol*. 2005;105:319–321.

23. Saito S, Teshima Y, Fukui A, et al. *Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats*. *Cardiovasc Res*. 2014;104:5–14.

24. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, et al. *Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. *Heart*. 2012;98:133–138.

25. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. *Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study)*. *Am J Cardiol*. 2014;114:1217–1222.

26. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, et al. *Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction*. *Circulation*. 2004; 109:855–860.

27. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, et al. *Diabetes,*

glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2142–2147.

28. Bergner DW, Goldberger JJ. *Diabetes mellitus and sudden cardiac death: What are the data?* *Cardiology Journal* 2010, Vol. 17, No. 2, pp. 117–129.

29. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. *Trends in cardiovascular complications of diabetes*. *JAMA* 2004; 292: 2495–2499.

30. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. *The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men*. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 954–960.

31. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. *Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study*. *J Diabetes Complications* 2003; 17:169–178.

32. Ziegler D, Zentai CP, Perz S et al. *Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study*. *Diabetes Care*, 2008; 31:556–561.

33. Whitsel EA, Boyko EJ, Rautaharju PM et al. *Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients*. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2045–2047.

34. Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, et al. *Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy*. The Neuropathy Study Group of the Italian Society for the Study of Diabetes. *Diabet Med*, 1993; 10: 920–924.

35. Veglio M, Bruno G, Borra M. *Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: A population-based cohort*. *J Intern Med*, 2002; 251: 317–324.

36. Naas AA, Davidson NC, Thompson C et al. *QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: Cohort study*. *BMJ*, 1998;316:745–746.

37. Molon G, Costa A, Bertolini L, et al. *Relationship between abnormal microvolt T-wave alternans and poor glycemic control in type 2 diabetic patients*. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1267–1272.

38. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, et al. *Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76:240–245.

39. Psallas M, Tentolouris N, Cokkinos A, et al. *QT dispersion: comparison between diabetic and non-diabetic individuals and correlation with cardiac autonomic neuropathy*. *Hellenic J Cardiol*. 2006; 47: 255–262.

40. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, et al. *Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes*. *Heart Rhythm*. 2010; 7: 1396–1403.

41. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. *Suboptimal glycemic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in a high-risk population*. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 9–14.

42. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, et al. *Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias*. Diabetes Care 2014; 37: 516-520.

43. Pistrosch F, Ganz X, Bornstein SR, et al. *Risk of and risk factors for hypoglycemia and associated arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a cohort study under real-world conditions*. Acta Diabetol 2015; 52: 889-895.